Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. F. de Quervain

Einfluß der Kohlensäureatmung auf die Blutgerinnung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

JEAN-MARC STRASSER

von Wangen a. A. (Kt. Bern)

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. F. de Quervain

Einfluß der Kohlensäureatmung auf die Blutgerinnung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
JEAN-MARC STRASSER
von Wangen a. A. (Kt. Bern)

1941

Buchdruckerei H. Möschler, Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 16. Juli 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. *H. Bluntschli.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung

Den Anlaß zu dieser Arbeit geben die sich widersprechenden Ergebnisse bei den Untersuchungen über den Einfluß der Kohlensäure auf die Blutgerinnung. Deshalb sei an dieser Stelle kurz das bisher Bekannte im wesentlichen zusammengefaßt.

B. Stuber und C. Lang sagen in ihren Arbeiten folgendes:

Die Kohlensäure ist das stärkste physiologische Stimulans der Blutgerinnung. Außerdem vermag sie unter vitalen Bedingungen, und vielleicht kommt ihr darin eine spezifische Wirkung zu, die Glykolyse des Blutzuckers zu steigern. Der Abbau des Blutzuckers und die Säuerung durch die entstehende Milchsäure gehen parallel mit der Beschleunigung der Blutgerinnung. Die ausgesprochen gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Kohlensäure ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß die dadurch gesteigerte Glykolyse noch auf ein infolge der Säuerung besonders labiles und zur Flokkung neigendes Fibrinogen trifft. Die Kohlensäure verursacht nämlich eine Säuerung und damit eine Annäherung an den isoelektrischen Punkt des Fibrinogens. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß jede Kohlensäurestauung und Säuerung eine Beschleunigung der Blutgerinnung und eine ihr entsprechende Zunahme der Glykolyse zur Folge hat. Am ausgesprochensten zeige sich dieser Einfluß bei der Kohlensäure. Nach längerer Kohlensäureatmung sei es überhaupt unmöglich, genaue Bestimmungen durchzuführen, da das Blut innerhalb weniger Sekunden gerinne. Da es sich bei der Kohlensäure um die stärkste Säure unter normalen Verhältnissen im Organismus handelt, so sehen die beiden Autoren in ihr das beste physiologische Stimulans für das Gerinnungssystem. Demnach fassen sie die Blutgerinnung als eine Totenstarre des Blutes auf.

J. Marx geht noch weiter in dieser Ansicht und empfiehlt die Kohlensäureinhalation in viertelstündigen Intervallen sogar als wirksames Prophylaktikum gegen größere parenchymatöse Blutungen.

Diesen Auffassungen stehen die Untersuchungsergebnisse von K. Lenggenhager entgegen. In seiner Arbeit: Wann und warum ist Leichenblut flüssig? sagt er kurz zusammengefaßt folgendes:

Leichenblut ist immer dann flüssig, wenn abgesehen von pathologischen Gerinnungsanomalien die Herzaktion die Atmung beträchtlich überdauert, also bei Zuständen innerer oder äußerer Erstickung. Durch die dabei sich im Blute anhäufende Kohlensäure wird die Gerinnungszeit bis auf vierfache Werte verlängert. Es kommt deshalb nicht zur Gerinnung, weil unter dem Einfluß der Uebersäuerung des Blutes das Fibrinogen auf autolytischem Wege verschwindet, noch bevor die postmortale Gerinnung einsetzt.

In gleicher Weise widersprechen die Versuche von J. Burgener über den Einfluß der Säuerung auf die Blutgerinnung den Auffassungen von B. Stuber und C. Lang. Er konnte zeigen, daß eine Säuerung des Blutes in vitro nie gerinnungsbeschleunigend wirkt. Falls eine Säureart überhaupt wirksam ist, so kommt es zu einer Gerinnungshemmung.

Der Einfluß der Kohlensäure auf die Blutgerinnung ist von klinischer Bedeutung, da die Kohlensäureatmung nach der Narkose außer für die Anregung des Atemzentrums und der damit verbundenen Durchlüftung der Lungen (Verhütung der postoperativen Pneumonie) auch zur Thrombosenprophylaxe Verwendung findet (König). Würde nun aber die Kohlensäure — wie aus der Gerinnungstheorie von B. Stuber und C. Lang geschlossen werden muß — tatsächlich zu einer Beschleunigung der Gerinnung führen und außerdem den Zerfall der Thrombozyten begünstigen, so müßte die postoperative Kohlensäureatmung für den Patienten verhängnisvolle Folgen haben.

Methodik

Durch Punktion einer Kubitalvene wird dem Patienten kurz vor dem operativen Eingriff eine Blutentnahme von ca. 5 ccm gemacht. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgt nach der Methode von Lenggenhager:

Je 2 ccm des gewonnenen Blutes werden in zwei Reagensgläser gegossen. Die Reagensgläser befinden sich in einem Behälter mit Wasser, das während jedes Versuches auf der konstanten Temperatur von 20 ° C. gehalten wird, weil bekanntlich die Blutgerinnung mit steigender Temperatur eine Beschleunigung erfährt. Zur Anwendung kommen nur Reagensgläser aus Jenaglas, da die verschiedenen Glasarten infolge ihrer Wandbeschaffenheit die Blutgerinnung ver-

schieden beeinflussen. Um die Gläser zu reinigen, wird zuerst Kalilauge in ihnen aufgekocht, dann erfolgt eine gründliche Wasserspülung und zuletzt wird mit Aqua destillata nachgespült. Die Gläser müssen immer feucht benutzt werden, da auch die benetzende Oberfläche für die Gerinnung von Bedeutung ist.

Unter Kontrolle mit der Stoppuhr werden die Reagensgläser alle halbe Minuten für einige Sekunden aus dem Wasserbehälter genommen und in starker Schräglage gedreht, bis das erste deutliche Blutkoagulum an der Glaswand haften bleibt. Die Zeitdauer von der beendeten Venenpunktion bis zur Bildung des ersten Koagulums — kleines, bei Drehung an der Wand haften bleibendes Fibrinfetzchen — ist die Gerinnungszeit des betreffenden Blutes.

Bei Berücksichtigung der oben erwähnten Faktoren differieren die Gerinnungszeiten der beiden Blutproben im allgemeinen nicht um mehr als 30 Sekunden. Die Fehlergrenze dieser Bestimmungsmethode liegt demnach bei 30 Sekunden herum und beträgt ca. 6 bis 7 %, da die durchschnittliche Gerinnungszeit der untersuchten Blutproben zwischen 7—9 Minuten schwankt, wie aus den Tabellen unten ersichtlich ist.

Voraussetzung für genaue Werte ist natürlich eine einwandfreie Venenpunktion. Dabei ist zu beachten, daß die Nadel nicht ein allzu enges Lumen besitzt, damit das Blut so rasch als möglich aufgezogen werden kann. Schaumiges Blut gibt ungenaue Resultate.

Nach beendeter Operation und Narkose läßt man den Patienten während 5 Minuten ein Kohlensäure-Luftgemisch von 5—8 Vol% Kohlensäuregehalt einatmen. So hat die eingeatmete Luft eben die zur Erreichung eines optimalen Effektes nötige Kohlensäurekonzentration. Größere Konzentrationen haben — wie in Selbstversuchen gezeigt werden konnte — starkes subjektives Unannehmlichkeitsgefühl zur Folge wie Schwindel und Reizerscheinungen an der Nasenschleimhaut.

Nach einer bestimmten Zeitspanne wird eine zweite Venenpunktion vorgenommen und, wie oben beschrieben, die Gerinnungszeit bestimmt. Die einzelnen Versuche sind der Uebersicht halber in Tabellenform widergegeben.

Zusammenstellung der Versuche

Tabelle 1. 5 Minuten Kohlensäureatmung unmittelbar nach dem operativen Eingriff. 2. Blutentnahme 5 Minuten nach der Kohlensäureatmung.

Patient	Gerinnungszeit vor	Gerinnungszeit nach CO_2	Atmung	Narkose	Operativer Eingriff	1. Blutentnahme
A. S. 33j.	7' 00	7' 40"	++	Nark 40'	Blutige Reposition Bimalleolarfraktur	Vor der Narkose
E. M. 26j.	9' 30"	9' 45"	+++	Nark 7'	Reposition Wirbelsäulefraktur	Vor der Narkose
B. B. 45j.	10' 05"	9' 30"	++	Nark 10'	El.koagulation d. Ggl. Gasseri (n. Kirchner)	Vor der Narkose
Z. H. 56j.	9' 15"	8' 35"	+	Nark 12'	Anus praeternaturalis	Nach der Narkose
H. F. 23j.	8' 30"	7' 15"	+	Nark 45'	Herniotomie (Bassini)	Nach der Narkose
N. H. 16j.	9' 30"	10' 00	++	Nark 20'	Arthrotomie	Vor der Narkose
W. E. 59j.	8' 15"	8' 00	+	Nark 10'	Gelenkmobilisation	Vor der Narkose
S. E. 22j.	8' 45"	9' 15"	+	Nark 12'	Gelenkmobilisation	Vor der Narkose
G. K. 16j.	7' 00	7' 45"	++	Ae 20'	Appendektomie	Vor der Narkose

Tabelle 2. 5 Minuten Kohlensäureatmung unmittelbar nach dem operativen Eingriff. 2. Blutentnahme 10 Minuten nach der Kohlensäureatmung.

Patient	Gerinnungszeit vor	Gerinnungszeit nach CO_2	Atmung	Narkose	Operativer Eingriff	1. Blutentnahme
H. T. 53j.	9' 15"	6' 30"	+++	Nark 40'	Ausräumung. Osteomyelitis d. Trochant.	Vor der Narkose
S. H. 47j.	9' 30"	8' 30"	++++	Nark 35'	Magenresektion	Vor der Narkose
W. E. 59j.	8' 35"	6' 50"	+++	Nark 10'	Arthrotomie	Vor der Narkose
H. G. 18j.	9' 30"	7' 45"	+	Nark 20'	Blutige Reposition Multiple Beinfrakturen	Vor der Narkose
C. M. 58j.	8' 30"	8' 15"	+	Nark 20'	Gesichtsplastik	Nach der Narkose
S. E. 10j.	10' 00	9' 15"	+++	Ae 20'	Blutige Reposition Unterschenkelfraktur	Vor der Narkose
S. H. 8j.	8' 30"	7' 45"	+++	Ae 20'	Appendektomie	Vor der Narkose
M. D. 11j.	7' 45"	7' 00	++	Ae 30'	Ausräumung. Brauner Tumor d. Fibula	Vor der Narkose

Tabelle 3. 5 Minuten Kohlensäureatmung unmittelbar nach dem operativen Eingriff. 2. Blutentnahme 15 Minuten nach der Kohlensäureatmung.

Patient	Gerinnungszeit vor	Gerinnungszeit nach CO_2	Atmung	Narkose	Operativer Eingriff	1. Blutentnahme
M. E. 57j.	7' 30"	6' 30"	++	Ae 25'	Probelaparotomie	Vor der Narkose
R. G. 25j.	9' 30"	7' 15"	+++	Ae 30'	Appendektomie	Vor der Narkose
S. M. 43j.	7' 45"	6' 30"	++	Ae 55'	Cholezystektomie	Nach der Narkose
A. B. 37j.	8' 15"	7' 00	++	Ae 25'	Appendektomie	Vor der Narkose

Tabelle 4. Kontrollversuche ohne Kohlensäureatmung.

Patient	Gerinnungszeit vor	Gerinnungszeit nach Op.	Narkose	Operativer Eingriff	2. Blutentnahme
E. R. 24j.	10' 00	8' 30"	Nark 30'	Appendektomie	unmittelbar nach Narkose
W. S. 16j.	9' 00	7' 45"	Nark 25'	Appendektomie	unmittelbar nach Narkose
B. S. 80j.	9' 15"	8' 30"	Nark 35'	Sectio alta	5 Minuten nach Narkose
C. M. 58j.	8' 15"	8' 00"	Nark 20'	Gesichtsplastik	5 Minuten nach Narkose
M. A. 35j.	10' 00	9' 45"	Nark 35'	Exzision. Lippen-Ca.	10 Minuten nach Narkose
A. S. 34j.	9' 45"	8' 30"	Nark 40'	Appendektomie	10 Minuten nach Narkose
K. H. 8j.	7' 45"	7' 00	Ae 21'	Appendektomie	10 Minuten nach Narkose
K. K. 16j.	9' 00	6' 30"	Ae 22'	Appendektomie	10 Minuten nach Narkose

Anmerkungen:

Ae = Aether-Mischnarkose.
Nark = intravenöse Narkose mit Narkonumal Roche.
\+ = Atemgröße während Kohlensäureinhalation wenig gesteigert.
++ = Atemgröße ca. verdoppelt.
+++ = Atemgröße ca. verdreifacht etc.

Die Gerinnungszeiten sind Mittelwerte aus den beiden Proben eines jeden Versuches.

Die Ergebnisse der Versuche von Tabelle 1 scheinen zunächst keineswegs eindeutig zu sein. Die Gerinnungszeiten der verschiedenen Blutproben schwanken nach der Kohlensäureatmung bald im positiven bald im negativen Sinne. Eine Abhängigkeit von der Atemgröße während der Kohlensäureinhalation ist nicht zu erkennen.

Viel deutlichere Resultate ergeben die Versuche, in welchen die zweite Blutentnahme erst 10 bzw. 15 Minuten nach der Kohlensäureatmung erfolgte. In jedem Falle zeigt sich hier nach der Kohlensäureatmung eine deutliche Beschleunigung der Blutgerinnung. Die Zeitunterschiede in der Gerinnung der Blutproben vor und nach der Kohlensäureatmung sind so groß, daß auch unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethode eine Gerinnungsbeschleunigung offensichtlich ist.

Nun erhebt sich die Frage, ob diese Veränderungen tatsächlich der Wirkung der Kohlensäure zuzuschreiben sind. Zur Prüfung dieser Frage wurden Kontrollversuche ohne Kohlensäureatmung angelegt, wie sie in Tabelle 4 zusammengefaßt sind.

In allen Fällen zeigt sich auch hier eine deutliche Beschleunigung der Blutgerinnung nach dem operativen Eingriff. In Anlehnung an die Befunde L e n g g e n h a g e r s muß gefolgert werden, daß schon die Wundsetzung an und für sich zu einer Veränderung des Gerinnungssystems führt. Dies ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß durch die Wundsetzung Gewebssäfte und besonders Thrombin in vermehrtem Maße ins Blut ausgeschwemmt werden — bekanntlich werden ja Organpreßsäfte zur Blutstillung angewendet. Es zeigte sich auch in der Tat, daß relativ geringfügige operative Eingriffe ohne bedeutende Wundsetzung wie z. B. eine Gesichtsplastik, Exzision etc. die kleinsten Differenzen zwischen der Gerinnungszeit vor und derjenigen nach der Wundsetzung aufwiesen.

Zu der Gerinnungsverkürzung als Wirkung des Operationsshocks und des Wundstoffwechsels kommt es durch die Narkose allein bereits zu einer deutlichen, wenn auch nur geringen und vorübergehenden Verkürzung der Gerinnungszeit. Dabei spielen neben dem Alter des Patienten gewisse Veränderungen des Blutchemismus eine Rolle, welche bisher noch nicht bekannt sind. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Leberschädigung durch die Narkotika, die zu Veränderungen des Fibrinogen- und Prothrombinstoffwechsels führt.

In zahlreichen Selbstversuchen wurde deshalb der Einfluß einer reinen Kohlensäureatmung ohne operativen Eingriff und Narkose auf die Blutgerinnung geprüft. Zu diesem Zwecke wurde nach einer ersten Blutentnahme während 5 Minuten ein Kohlensäureluftgemisch von gerade noch ertragbarer Kohlensäurekonzentration eingeatmet. Die zweiten Blutproben wurden entweder während der Kohlensäureatmung oder einige Minuten nach der Atmung in bekannter Weise entnommen und ihre Gerinnungszeit bestimmt.

In jedem Falle zeigte sich hier eine deutliche Gerinnungshemmung — durchschnittlich von 1—2,5 Minuten —, wobei eine deutliche Abhängigkeit von der Atemgröße während der Kohlensäureinhalation festzustellen war. Mit wachsender Atemgröße verstärkte sich die Gerinnungshemmung.

Erfolgte die zweite Blutentnahme erst 10 Minuten — oder noch später — nach der Kohlensäureatmung, so waren die Werte für die Gerinnungszeiten wieder auf die Norm, d. h. auf den Anfangswert des Versuches zurückgegangen.

Diese Versuche zeigten klar, daß die Kohlensäure sicher als ein gerinnungshemmendes Agens aufgefaßt werden muß, auch wenn ihre Wirkung auf das Gerinnungssystem bei den angewendeten Konzentrationen nur eine flüchtige ist und im Verlauf von 10 Minuten wieder verschwindet!

Um zu prüfen, ob die vermehrte Tätigkeit der Muskulatur, insbesondere der Atemmuskulatur — wie dies bei der Kohlensäureatmung der Fall ist — die Blutgerinnung auch zu beeinflussen vermag, wurden folgende Versuche angestellt:

Vor und nach einem Dauerlauf an Ort von 5 Minuten wurde nach bekannter Methode die Gerinnungszeit bestimmt.

Dabei zeigte sich, daß die Gerinnungszeiten nach dem ermüdenden Lauf in allen Fällen deutlich verlängert waren. In den 20 unternommenen Versuchen betrug die Verlängerung jeweilen 1—2 Minuten.

Also ist die vermehrte Muskeltätigkeit von einer Hemmung der Blutgerinnung begleitet. Dies muß mit einer momentanen Gleichgewichtsstörung des Gerinnungssystems zusammenhängen. Zwei Erklärungsmöglichkeiten liegen nahe: Entweder ist die Gerinnungsverzögerung bloß eine Folge des erhöhten Kohlensäurespiegels des Blutes und dauert so lange an, bis die Lungen die überschüssige

Kohlensäure ordentlich abgedunstet haben; oder es kommt dazu noch als wirksamer Faktor eine vermehrte Milchsäureausschwemmung ins Blut, entsprechend dem Stoffwechsel der ermüdeten Muskulatur. Wie dem auch sei, so muß es sich allem nach um eine Säurewirkung handeln, welche das Gerinnungssystem zu beeinflussen vermag.

Um die Resultate in Tabelle 1 zu verstehen, muß nach dem oben Gesagten angenommen werden, daß es nach der postoperativen Kohlensäureinhalation für kurze Zeit zu einem Antagonismus kommt zwischen der Kohlensäure und den ins Blut ausgeschwemmten Produkten des Wundstoffwechsels. Bald überwiegt die eine, bald die andere Komponente, je nach Art der Wundsetzung und der individuellen Empfindlichkeit auf den Kohlensäurereiz. Auf jeden Fall ist anzunehmen, daß die gerinnungshemmende Wirkung der Kohlensäure nur flüchtig ist, da sie 10 Minuten nach der Kohlensäureinhalation nicht mehr festgestellt werden kann.

Nach diesen Versuchen stellte sich nun die Frage, ob sich nach einer Phase der Gerinnungshemmung nach einiger Zeit, als Zeichen der Kompensation, von Seiten des Organismus eine Gerinnungsbeschleunigung über das normale Maß hinaus einstelle. Um dieses Problem abzuklären, wurde untersucht, ob gerinnungshemmende Agentien überhaupt zu einer solchen kompensatorischen Phase führen.

Zu diesem Zwecke wurde das Heparin Roche Praep. No. 318 verwendet, das ohne Gefahr einer Schockwirkung intravenös injiziert werden kann. Bei diesem Applikationsmodus ist natürlich seine gerinnungshemmende Wirkung am promptesten und intensivsten.

Nach vorheriger Gerinnungszeitbestimmung wurde einem frischoperierten Patienten 5 ccm von diesem Heparin intravenös injiziert. Darnach konnte eine gewaltige Gerinnungshemmung konstatiert werden, die ihr Maximum — ca. 3—5fache Werte der ursprünglichen Gerinnungszeit vor der Heparininjektion — unmittelbar nach der Injektion aufwies. Durch halbstündliche Kontrollen konnte festgestellt werden, daß die gerinnungshemmende Wirkung des intravenös applizierten Heparins ca. 3—4 Stunden dauert. Die Gerinnungszeiten fielen allmählich wieder auf ihren Normalwert zurück. Eine sog. kompensatorische Phase, d. h. eine Zeitspanne, in der das Blut zur Gerinnung mehr Neigung hatte als vor dem Versuch, konnte in keinem der untersuchten 10 Fälle nachgewiesen werden, obwohl sich die Kontrollen bis über 6 Stunden erstreckten.

Zusammenfassung

Aus den Untersuchungsergebnissen müssen folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Jede wirksame Säuerung des Blutes spez. durch Kohlensäure führt in vitro und in vivo zu einer deutlichen Gerinnungsverzögerung. Die Kohlensäure muß demnach als ein gerinnungshemmendes Agens aufgefaßt werden!

2. Bei Anwendung von Kohlensäure-Luftgemischen von 5—8 Vol% Kohlensäuregehalt ist diese Wirkung allerdings nur flüchtig. Sie ist ca. 10 Minuten nach der Inhalation nicht mehr nachzuweisen und schlägt auch nicht in eine gegenteilige Phase um.

3. Im Sinne einer Blutsäuerung wirkt auch die vermehrte Tätigkeit der Atemmuskulatur während der Kohlensäureinhalation; dagegen wird die temporäre Gerinnungsverzögerung durch die Kohlensäure je nach Art des operativen Eingriffes und Dauer der Narkose durch die ins Blut ausgeschwemmten Wundstoffwechselprodukte und zu einem geringen Teil auch durch die Narkotika entweder vermindert oder ganz unterdrückt.

4. Damit steht der postoperativen Kohlensäureatmung zur Thrombosenprophylaxe vom Standpunkte der Blutgerinnung aus nichts im Wege, d. h. die von S t u b e r und L a n g vertretene Ansicht, daß nach Kohlensäureatmung eine starke Gerinnungsbeschleunigung des Blutes eintritt, kann durch obige Versuche nicht bestätigt werden.

5. Die Kohlensäureatmung darf aber umgekehrt wegen ihrer flüchtigen Wirkung nicht als Thrombosenprophylaktikum im Sinne einer Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit bewertet werden, sondern in der durch die konsekutive Hyperventilation bedingte Zirkulationsverbesserung (Sog und Druck auf die Abdominalgefäße).

Literatur

B. Stuber und C. Lang: Pathologie und Physiologie der Blutgerinnung. 1930. Biochemische Zeitschrift 1927, 191; 1930, 222.

Lenggenhager K.: Schweiz. med. Wochenschrift 1938, Nr. 25; Klin. Wochenschrift 1936, Nr. 50; Helv. med. acta 1935, Bd. I.

Geißendörfer R.: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1932, 246; Thrombose und Embolie, 1935.

Marx J.: Archiv für klinische Chirurgie, 1933, 178.

Babasaki Y.: Folia haematologica japonica 14.

Mingazzini: Arch. ed. atti d. soc. italian. di chir. 1936, 42.

König W.: Deutsche med. Wochenschrift, 1933, 59. „Chirurg" 1933, Nr. 5.

Schmid N.: Diss. med. Bern 1937.

Burgener J.: Diss. med. Bern 1939.